

• 论 著 •

# 成纤维细胞因子 21 同腹型肥胖者颈动脉内膜中层厚度及胰岛素抵抗关系的研究

赵江波<sup>1</sup>, 陈霞<sup>1</sup>, 杨玲<sup>1</sup>, 王蓓<sup>2</sup>, 张歆<sup>3</sup>

(江苏大学附属医院:1. 内分泌代谢科;2. 检验科;3. 超声科, 江苏镇江 212001)

**摘要:**目的 探讨腹型肥胖者成纤维细胞因子 21(FGF21)同颈动脉内膜中层厚度(IMT)及胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 在体检人员中选择腹型肥胖者 90 例,并根据颈动脉 IMT 将其 90 例分为 IMT 增厚组(A 组)和 IMT 正常组(B 组),并选择 90 例健康者(C 组)进行比较,分别进行 FGF21、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)等参数测定。**结果** A 组的颈动脉 IMT、ln(HOMA-IR)和 FGF21 均分别高于 B 组和 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );颈动脉 IMT 和 ln(HOMA-IR)( $r = 0.611, P < 0.01$ )、FGF21( $r = 0.464, P < 0.01$ )、TC( $r = 0.370, P < 0.05$ )、收缩压( $r = 0.276, P < 0.05$ )呈正相关。FGF21 水平同 BMI( $r = 0.454, P < 0.01$ )、WHR( $r = 0.353, P < 0.01$ )、TG( $r = 0.266, P < 0.05$ )、ln(HOMA-IR)( $r = 0.223, P < 0.05$ )、空腹胰岛素水平( $r = 0.220, P < 0.05$ )呈正相关。Logistic 回归分析结果显示,FGF21、收缩压、ln(HOMA-IR)为动脉粥样硬化的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 肥胖者颈动脉 IMT 已有所升高,FGF21 可能对预测肥胖者早期的动脉粥样硬化有重要意义。

**关键词:**腹型肥胖; 成纤维细胞因子 21; 颈动脉内膜中层厚度; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)14-1929-03

## Correlation of serum fibroblast growth factor-21, carotid arterial intima-media thickness and insulin resistance in patients with abdominal obesity

ZHAO Jiangbo<sup>1</sup>, CHEN Xia<sup>1</sup>, YANG Ling<sup>1</sup>, WANG Bei<sup>2</sup>, ZHANG Xin<sup>3</sup>

(1. Department of Endocrinology and Metabolism; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of fibroblast growth factor-21(FGF21), carotid arterial intima-media thickness (IMT) and insulin resistance (IR) in patients with abdominal obesity. **Methods** Ninety patients with abdominal obesity in physical examination were divided into two groups according to carotid arterial IMT level: IMT normal group (group B) and IMT increased group (group A). Ninety healthy people were chosen as control (group C). All subjects were measured with FGF21 and homeostasis insulin assessment index (HOMA-IR). **Results** The carotid arterial IMT, FGF21 and ln(HOMA-IR) levels in group A and B were significantly higher than those in group C ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation of the levels of the carotid arterial IMT with ln(HOMA-IR) ( $r = 0.611, P < 0.01$ ), FGF21 ( $r = 0.464, P < 0.01$ ), TC ( $r = 0.370, P < 0.05$ ) and SBP ( $r = 0.276, P < 0.05$ ). The FGF21 level was positively correlated with BMI ( $r = 0.454, P < 0.01$ ), WHR ( $r = 0.353, P < 0.01$ ), TG ( $r = 0.266, P < 0.05$ ), ln(HOMA-IR) ( $r = 0.223, P < 0.05$ ) and fasting insulin ( $r = 0.220, P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that FGF21, SBP, ln(HOMA-IR) were independent factors for the patients with atherosclerosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The carotid arterial IMT of patients with abdominal obesity has increased. And the level of FGF21 may predict the early stage of atherosclerosis in patients with abdominal obesity.

**Key words:** abdominal obesity; fibroblast growth factor-21; carotid arterial intima-media thickness; insulin resistance

近年来,腹型肥胖发病率急剧升高,由该型肥胖引起的动脉粥样硬化(AS)严重危害公众健康。因此,对于腹型肥胖合并 AS 的早期识别成为热点研究问题。成纤维细胞因子 21(FGF21)是最近发现的和糖脂代谢有关的因子,是 FGFs 超家族成员之一。其水平的升高认为可能同 AS 有关。而颈动脉位置表浅,其内膜中层厚度(IMT)轻度增厚也能预示其他器官 AS 的发生,为此本研究以颈动脉 IMT 为 AS 的评价指标,观察肥胖者 FGF21 与颈动脉 IMT 的相关性,同时计算稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR),探讨肥胖人群中颈动脉 IMT 与 FGF21 及 HOMA-IR 的关系,从而进一步为肥胖人群 AS 的早期防治提供理论依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

根据 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》

的诊断标准(男性,腰围 $\geq 90$  cm;女性,腰围 $\geq 85$  cm)作为腹型肥胖的依据,于 2010 年 9 月至 2013 年 2 月选择健康体检人员中肥胖者 90 例,所有入选者均经知情同意,均无妊娠、心功能不全、高血压、脑血管意外、甲状腺疾病、感染、贫血、肝肾功能不全、肿瘤、结核、免疫性疾病,排除口服降血脂药物及减肥药物及有吸烟饮酒史者,并均行糖耐量试验排除糖尿病。采用欧洲高血压协会的标准,以颈动脉 IMT $> 0.9$  mm 为增厚,其中 IMT 增厚组 48 例(A 组),IMT 正常组 42 例(B 组),同时选择健康体检者 90 例(C 组)。

#### 1.2 方法

所有受试者禁食 12 h 后,测量身高、体质量、腰围、臀围、收缩压(SBP)及舒张压(DBP),并计算体质量指数(BMI)及腰臀比(WHR)。抽血测血脂、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)。另留血样标本并分离血清,于 $-70$  °C 保存,测

FGF21(放射免疫法,美国凤凰公司试剂盒)。采用 HOMA-IR 来评价胰岛素抵抗(IR),并取其自然对数。应用高敏彩色多普勒超声仪(美国 GE LOGI09 型)于颈膨大处近心端 1 cm 处测量颈总动脉后壁 IMT,每侧测 3 次,取平均值为颈动脉 IMT。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS11.0 软件包,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用 *t* 检验,相关关系用线性相关分析。多因素分析采用多元线性逐步回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 3 组间指标比较** 3 组间年龄比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。A、B 组颈动脉 IMT、ln(HOMA-IR)、FGF21 均高于 C 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A 组颈动脉 IMT、ln(HOMA-IR)、FGF21 高于 B 组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组间生化数据和颈动脉 IMT 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A 组	B 组	C 组
IMT(mm)	1.46±0.42 <sup>△</sup>	0.72±0.31	0.67±0.16
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27.10±1.74 <sup>#</sup>	26.80±1.65 <sup>#</sup>	22.00±1.67
WHR	0.95±0.07 <sup>△</sup>	0.83±0.05	0.82±0.06
FBG(mmol/L)	5.50±0.52	5.30±0.27	5.30±0.49
TG(mmol/L)	1.95±1.20 <sup>*</sup>	1.72±0.76	1.67±0.41
TC(mmol/L)	5.32±0.80 <sup>*</sup>	5.07±1.31	4.85±0.85
SBP(mm Hg)	136.00±10.92 <sup>*</sup>	130.00±8.01 <sup>*</sup>	122.00±9.20
DBP(mm Hg)	73.00±7.01	73.00±6.81	72.00±5.65
FINS(mU/L)	15.72±5.70 <sup>#</sup>	14.56±5.30 <sup>#</sup>	9.87±2.17
HDL-C(mmol/L)	1.38±0.41	1.31±0.27	1.35±0.23
LDL-C(mmol/L)	2.74±0.71	2.50±0.82	2.51±0.71
ln(HOMA-IR)(mmol/L)	3.18±0.51 <sup>*☆</sup>	2.58±0.56 <sup>#</sup>	1.27±0.21
FGF21(ng/mL)	1.99±0.88 <sup>*</sup>	1.86±0.76 <sup>*</sup>	1.52±0.47

注:与 B 组相比,△ $P < 0.05$ ,☆ $P < 0.01$ ;与 C 组相比,\* $P < 0.05$ ,# $P < 0.01$ 。

**2.2 相关性分析** 颈动脉 IMT 和 ln(HOMA-IR) ( $r = 0.611, P < 0.01$ )、FGF21 ( $r = 0.464, P < 0.01$ )、TC ( $r = 0.370, P < 0.05$ )、SBP ( $r = 0.276, P < 0.05$ ) 呈正相关。FGF21 水平同 BMI ( $r = 0.454, P < 0.01$ )、WHR ( $r = 0.353, P < 0.01$ )、TG ( $r = 0.266, P < 0.05$ )、ln(HOMA-IR) ( $r = 0.223, P < 0.05$ )、FINS ( $r = 0.220, P < 0.05$ ) 呈正相关。

**2.3 肥胖合并早期 AS 危险因素分析** 选择所有肥胖者为研究对象,以 AS 发生与否作为因变量,选择 FGF21、年龄、性别、病程、BMI、WHR、血压、血脂、糖化血红蛋白(HbA1C)、FINS、ln(HOMA-IR) 作为自变量,多元线性逐步回归分析结果显示,FGF21、SBP、ln(HOMA-IR) 为 AS 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

当肥胖者颈动脉 IMT 有明显的升高时,提示肥胖者已经存在早期的 AS,本研究同以前的研究一致<sup>[1]</sup>。已有研究发现,FGF21 与颈动脉 IMT 相关,是心血管疾病的独立危险因素<sup>[2-3]</sup>。而在糖尿病下肢血管硬化的患者中,也发现 FGF21 是其危险因素,还发现 FGF21 同股骨 IMT 独立相关<sup>[4]</sup>。本研究

也发现,颈动脉 IMT 与 FGF21 呈正相关,且是 AS 的独立危险因素,说明 FGF21 参与了肥胖时早期 AS 的形成。因此推测,在腹型肥胖人群中,AS 的发生可能是由以下原因导致的:首先,已经发现在胰岛素抵抗(IR)状态下,FGF21 水平是升高的,而在 2 型糖尿病患者中经过胰岛素强化治疗可使 FGF21 水平下降,且下降程度同 IR 改善程度有关<sup>[5-6]</sup>。由于腹型肥胖者常常合并有 IR,而 IR 会致早期的 AS 早已得到证实。其次,在代谢综合征(MS)的人群中,FGF21 水平同脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)呈正相关,而腹型肥胖者中常合并 MS,近年来发现 A-FABP 可作为无糖尿病的心血管疾病人群炎症反应及 AS 的独立预测因子<sup>[7]</sup>。最后,在高脂培养液中这一可致 AS 的环境中,发现哺乳动物心血管内皮细胞 FGF21 mRNA 及蛋白表达均有所上升,进一步推测炎症反应导致血管内皮细胞受损而引起 FGF21 水平升高<sup>[8]</sup>。

本研究还发现,FGF21 水平不仅同 HOMA-IR 有关,还同 BMI、WHR、TG 及 FINS 相关,这同此前的研究一致<sup>[9]</sup>。相关研究显示,腰臀比是 FGF21 的独立危险因素<sup>[10]</sup>。由此推测,肥胖及高胰岛素血症时可上调 FGF21 的表达,进一步推测其可能在血管内皮功能失调中发挥作用,进而引起的早期的 AS。但也有学者也提出不同意见,认为 FGF21 在肥胖合并早期 AS 时升高是一种代偿机制,由此提出了“FGF21 抵抗学说”<sup>[2]</sup>。

本研究不足之处在于纳入的样本量偏小。而且在肥胖合并早期 AS 过程中,FGF21 在其中确切的生理功能和信号转导机制,也还需在分子水平上进行更深入的研究。

**参考文献**

- [1] Maher V, O'Dowd M, Carey M, et al. Association of central obesity with early carotid intima-media thickness is independent of that from other risk factors[J]. Int J Obes (Lond), 2009, 33(1):136-143.
- [2] Chow WS, Xu A, Woo YC, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(10):2454-2459.
- [3] Shen Y, Ma X, Zhou J, et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):124.
- [4] Zhang X, Hu Y, Zeng H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with lower extremity atherosclerotic disease in Chinese female diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14(1):32.
- [5] Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, et al. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2009, 32(8):1542-1546.
- [6] Yang M, Dong J, Liu H, et al. Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2011, 6(10):e26359.

表 3 绝经前后三项指标检测检测能力比较

项目	CA125		HE4		ROMA	
	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后
AUC	0.826	0.873	0.935	0.937	0.951	0.964
标准误	0.039	0.037	0.023	0.023	0.020	0.017
渐进 Sig	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
95%CI	0.803~0.936	0.800~0.947	0.890~0.979	0.892~0.981	0.913~0.989	0.931~0.997

### 3 讨 论

卵巢癌易于转移且广泛播散,提高卵巢癌早期诊断率,并对卵巢癌进行术前全面评估对于治疗及预后至关重要。目前,临床上最常用 CA125 进行卵巢癌血清学检测,但其对诊断早期卵巢癌敏感度比较低,且易受良性疾病的影响<sup>[4]</sup>。HE4 在人正常卵巢组织中基本无表达,但在卵巢癌中高表达,在大多数非卵巢癌中不表达或低表达<sup>[5]</sup>。近年来,众多国内外研究发现 HE4 检测卵巢癌的敏感度与特异性更高<sup>[6-9]</sup>。本研究发现,卵巢癌患者血清 CA125、HE4 的浓度显著高于良性疾病组和正常对照组,在良性卵巢疾病组 CA125 浓度高于正常对照组,而两组的 HE4 浓度差异无统计学意义。表明 CA125 在诊断卵巢癌时有可能受良性卵巢疾病的影响而出现假阳性,HE4 可提高特异性。

为了充分应用现有检测指标的价值进一步提高早期诊断卵巢癌的准确性,一些学者利用研究结果及相关统计学分析提出了 ROMA 的概念用于评估卵巢癌发病风险的高低<sup>[4,8]</sup>。根据 HE4 及 CA125 的浓度采用线性回归计算并获得评估结果,HE4 在绝经前后计算风险度的不同权重,计算公式的优势是较 HE4 提高了灵敏度,较 CA125 提高了特异度并获得最高的 AUC。本次研究中曲线下面积分别为:AUC(CA125)=0.854,AUC(HE4)=0.936,AUC(ROMA)=0.954,曲线下面积 ROMA>HE4>CA125,与文献报道相近。

对检测数据进行绝经前后诊断能力的分析,结果显示:HE4 绝经前后卵巢癌检测的 AUC 相似,均高于 CA125,CA125 绝经前曲线下面积更低,和 CA125 在良性卵巢病变时高表达以及女性在绝经前高发良性疾病(子宫内膜异位症、盆腔炎症、卵巢囊肿等)有关<sup>[11]</sup>。

### 参考文献

[1] 刘伟,李苏宜. 卵巢癌化疗新进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2006,19(6):526-528.  
 [2] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers

that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005,99(2):267-277.

[3] 李雪迎. 诊断能力评价的统计学方法 ROC 分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2011,19(3):180.  
 [4] 邓拥军,郭秋霞. HE4、CA125、ROMA 联合应用诊断卵巢良性与恶性肿瘤的作用[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(1):102-104.  
 [5] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(9):847-853.  
 [6] 张文超,陈维贤. 联合应用 HE4 和 ROMA 诊断卵巢癌的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2014,11(4):518-519.  
 [7] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA, et al. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013,288(1):167-172.  
 [8] 陈燕,林莺莺,郑瑜宏,等. 血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J]. 中国免疫学杂志, 2013,29(2):168-174.  
 [9] Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer[J]. Tumor Biol, 2012,33(6):2117-2123.  
 [10] 王懋杰,齐军,王海,等. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2011,33(7):540-543.  
 [11] 李秋荣,李建军. 健康女性绝经前后血清 HE4、CA125 及 ROMA 参考值调查[J]. 河南医学研究, 2015,24(3):84-85.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-03-28)

(上接第 1930 页)

[7] Yoo HJ, Kim S, Park MS, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is associated independently with vascular inflammation; analysis with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96(3):E488-492.  
 [8] Lü Y, Liu JH, Zhang LK, et al. Fibroblast growth factor 21 as a possible endogenous factor inhibits apoptosis in cardiac endothelial cells[J]. Chin Med J (Engl), 2010,123(23):3417-3421.

[9] Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. Diabetes, 2008,57(5):1246-1253.  
 [10] Chen WW, Li L, Yang G Y, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008,116(1):65-68.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-03-28)